

抄

PCT/CN03/00917

证 明

REC'D 17 DEC 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 10 31

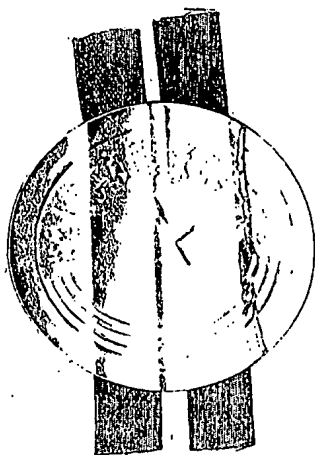
申 请 号： 02 1 37764.2

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 内窥镜诊断癌前病变的装置

申 请 人： 上海生标科技有限公司

发明人或设计人： 曾堃； 虞震芬



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 11 月 25 日

权 利 要 求 书

1. 一种内窥镜诊断癌前病变的装置，包括光源，光路系统，内窥镜及电路系统，所述的光源包括一个激发光及一个冷光源，其特征在于：

所述的光路系统包括：第一路是冷光源通过一个光纤束进入一个内窥镜导光束的端口，内窥镜的端口对准但不直接接触被测活体组织，冷光源照射到被测活体组织，被测活体组织反射的被测白光图像信号经过与内窥镜端口紧密相连的弱光 CCD 接收信号后通过信号线连接到接口电路；第二路是激发光产生的近紫光通过一个聚焦镜后注入一个光纤束进入内窥镜的端口，内窥镜的端口对准但不直接接触被测活体组织，激发光照射到被测活体组织，被测活体组织反射的被测固有荧光图像信号经与内窥镜的端口紧密相连的弱光 CCD 接收信号后通过信号线连接到接口电路；第三路是上述第二路的激发光通过一个光纤束进入内窥镜的端口对准并照射在被测活体组织上，被测活体组织反射的被测弱荧光信号通过一束从内窥镜的钳孔内出去的弱荧光光纤束传出至 OMA 系统；

所述的电路系统包括一个与内窥镜端口紧密相接的一个弱光 CCD，弱光 CCD 将摄到的被测白光图像信号及被测固有荧光图像信号通过一个接口电路后送到计算机，再送到一个图像处理器及一个图像显示器，用图像找到癌前病变的部位及癌前病变的分级；从弱荧光光纤束传出的被测弱荧光信号通过弱光快速光谱分析组件 OMA 系统后输出固有荧光光谱信号，再经过一个并行接口后送到计算机处理后通过一压缩器进入光谱显示器，用光谱找到癌前病变的部位及癌前病变的分级，以能多渠道的并迅速地查找到癌前病变的部位又能及时查准癌前病变的分级；激发光及冷光源的电源开关与一个连接脚踏开关的光切换机相连，脚踏开关还与并行接口及图像处理器相连。

2、如权利要求 1 所述的内窥镜诊断癌前病变的装置，其特征在于所述的激发光的波长为 330nm—420nm。

3、如权利要求 1 所述的内窥镜诊断癌前病变的装置，其特征在于所述的激发光光纤束和冷光源光纤束为同一股光纤束，采用多股光导纤维组成。

4、如权利要求 1 所述的内窥镜诊断癌前病变的装置，其特征在于所述的图像处理器输出的被测活体组织的图像信号送到一个图像显示器。

5、如权利要求 1 所述的内窥镜诊断癌前病变的装置，其特征在于所述的图

6

像处理器输出的被测活体组织的图像信号通过一个压缩器压缩后到存盘和打印机。

6、如权利要求 1 所述的内窥镜诊断癌前病变的装置，其特征在于所述的并行接口送到计算机处理后的被测活体组织的光谱信号通过一压缩器后到存盘和打印机。

说明书

内窥镜诊断癌前病变的装置

5 (1)技术领域

本发明涉及一种诊断癌前病变的装置，尤其是指用内窥镜诊断癌前病变的一种医用诊断仪器。

(2)背景技术

10 目前，恶性肿瘤发病率、死亡率高的原因是诊断学没有重大突破，其中尤其是粘膜型肿瘤，对其诊断尚停留在大体形态学诊断原理与方法，如医生的视诊、B超、内窥镜、CT、MRI 等。但，这只能确诊为占位性病变，无法确诊其占位病变是良性组织，还是恶性组织。大体形态学的诊断方法是难以鉴别早期及中、重度不典型增生，因病灶的源头在粘膜内细微的生物化学变化，这些细微变化用 B 超、
15 内窥镜、CT、MRI 等是无法检测的。

以胃癌为例，从胃癌的发展规律可知，浸润癌即使是早浸，不能排除已通过血液、淋巴转移，一旦转移，便增加了根治的难度。它是造成胃癌患者治愈率低，死亡率高的主要原因。

医学界很重视对恶性肿瘤诊断仪的发明研究。上海雷硕医疗器械有限公司的
20 “恶性肿瘤的固有荧光图像及光谱诊断仪”的专利（专利号：97106419.9）中用冷光源经其光纤束进入内窥镜后反射的信号经电路系统后显示白光图像，激发光经其光纤束进入内窥镜后反射的信号经电路系统后显示固有荧光图像及显示固有荧光光谱曲线，由此，医生能多渠道的并迅速地查找到肿瘤的部位及其性质，提高了对恶性肿瘤的查全率和查准率。但该仪器不能进行对癌前病变的诊断，即在
25 癌病变前几年时，该仪器不能确诊其病变是向良性发展还是向恶性发展，为此，病人因在病变初期由于无法确诊，从而丧失了制止向恶性病变发展的可能性，增加了根治的难度，提高了癌病的发病率和死亡率。

(3)发明内容

8

本发明的目的是设计一种能较准确地判别癌前病变的位置（在此称检测点也称被测活体组织）并对该被测活体组织进行快速扫描及作出精度较高的荧光光谱曲线和图像打印的操作方便、使用安全的内窥镜诊断癌前病变的装置。

本发明的目的是这样实现的：

5 所述的光路系统包括：第一路是冷光源通过一个光纤束进入一个内窥镜导光束的端口，内窥镜的端口对准但不直接接触被测活体组织，冷光源照射到被测活体组织，被测活体组织反射的被测白光图像信号经过与内窥镜端口紧密相连的弱光 CCD 接收信号后通过信号线连接到接口电路；第二路是激发光产生的近紫光通过一个聚焦镜后注入一个光纤束进入内窥镜的端口，内窥镜的端口对准但不直接

10 接触被测活体组织，激发光照射到被测活体组织，被测活体组织反射的被测固有荧光图像信号经与内窥镜的端口紧密相连的弱光 CCD 接收信号后通过信号线连接到接口电路；第三路是上述第二路的激发光通过一个光纤束进入内窥镜的端口对准并照射在被测活体组织上，被测活体组织反射的被测弱荧光信号通过一束从内窥镜的钳孔内出去的弱荧光光纤束传出至 OMA 系统；

15 所述的电路系统包括一个与内窥镜端口紧密相接的一个弱光 CCD，弱光 CCD 将摄到的被测白光图像信号及被测固有荧光图像信号通过一个接口电路后送到计算机，再送到一个图像处理器及一个图像显示器，用图像找到癌前病变的部位及癌前病变的分级；从弱荧光光纤束传出的被测弱荧光信号通过弱光快速光谱分析组件 OMA 系统后输出固有荧光光谱信号，再经过一个并行接口后送到计算

20 机处理后通过一压缩器进入光谱显示器，用光谱找到癌前病变的部位及癌前病变的分级，以能多渠道的并迅速地查找到癌前病变的部位又能及时查准癌前病变的分级；激发光及冷光源的电源开关与一个连接脚踏开关的光切换机相连，脚踏开关还与并行接口及图像处理器相连。

本发明的效果：

25 使用本诊断仪诊断被测组织的病灶时由于医生可以根据需要能随时选择被测部位的白光图像、固有荧光图像及固有荧光光谱曲线来观察，这些图像和光谱曲线都用计算机处理的，因此，就既能多渠道的并迅速地查找到癌前病变的部位又能及时查准癌前病变的性质，提高了对癌前病变的查全率和查准率，可以使患者根据实际病情，尽早采取相应的治疗措施，以大大降低癌变的几率，从而降低了

30 癌病的发病率和死亡率。本仪器有较大的社会效益，适宜各医院推广使用。

为进一步说明本发明的上述目的、结构特点和效果，以下将结合附图对本发明进行详细的描述。

(4)附图说明

- 5 图 1 为正常细胞转化为癌细胞与宿主周边环境的关系；
图 2 为基因突变、不典型增生、原位癌三个阶段癌变早期信息；
图 3 为光活检诊断癌前病变诊断原理图；
图 4 为固有荧光光谱诊断报告；
图 5 为本发明的内窥镜诊断癌前病变的装置的实施例的结构图；
10 图 6 为利用本发明的装置用光谱法显示的对癌变前 3 级异常的光谱图；
图 7 为利用本发明的装置用光谱法显示的对癌变前 2 级异常的光谱图之一；
图 8 为利用本发明的装置用光谱法显示的对癌变前 2 级异常的光谱图之二；
图 9 为利用本发明的装置用光谱法显示的对癌变前 1 级异常的光谱图。

(5)具体实施方式

15 下面参考一个实施例的附图对本发明的结构及使用方法详述如下：

本发明以生物化学为基础，将光谱技术应用于人体组织的光谱检测，发明了一种已被国际公认能检测癌前病变的“光活检”诊断仪（LIF 技术：Laser-induced fluorescence）。LIF 技术的诊断方法、诊断标准已得到国际认可。

20 有关 LIF 技术的原理：

首先参见图 1，癌细胞的基本生物特征是恶性增殖，分化不良，浸润与转移，这是众所周知的形态学的变化。从正常细胞转化为癌细胞的生物化学变化的观点是，癌变是从致癌因素引起靶细胞的基因改变开始的，继而导致基因表达异常所引起细胞中蛋白质和酶谱的变化，酶是物质代谢的催化剂，所以酶活性发生重大变化时，必然出现物质代谢的变化（图 1 所示）。因此，核酸、蛋白质、糖的改变与酶的的改变有紧密的联系。

参见图 2，上皮组织癌变对人类危害最大，大部分恶性肿瘤源于上皮组织（包括覆盖上皮和腺上皮）。当然胃是由粘膜被覆腺上皮，基因突变、不典型增生、原位癌，这三个阶段癌变早期信息均局限于腺上皮粘膜内完成（图 2 所示）。尚未引
30 成胃癌，就不存在淋巴转移，但是，这三个阶段在粘膜内其生物化学已产生了质

的变化，异常增生与正常增生所需的生化环境与生存条件是不同的，没有宿主提供特殊环境与条件，异常增生细胞就不可能生存与发展，这些早期癌前期的信息全部包含在其被覆腺上皮内，始终未被科学家发现及利用。若能检测到粘膜某一小区域有癌前期的信息特征，可借助内窥镜通过物理治疗很容易阻断其转化为浸润癌。

本发明通过 LIF 技术检测到粘膜内癌前期的信息与正常粘膜信息有明显差异，其灵敏度、特异性与检出率均高于常规诊断方法 3—5 倍，此方法已被世界权威杂志 Light lab 列为 X 光、B 超、CT、MRI 后第 5 种诊断肿瘤的方法。

从电子方面研究生物学的领域为量子生物化学，用量子力学作为工具用于生物学上的研究，也即从电子方面研究亚分子生物学。各种物种（包括肿瘤的生物化学环境）分子结构以及所处的周边外境不同，它们各自都有自己的特殊光谱率。当某种频率先照射在该物质上，在一定的条件一下，电子可吸收能量跃迁到较高的能级（即激发态）电子大多处于单重激发态。如果电子直接从单重激发态以辐射方式跃迁到基态时，通过发射出相应的光量子来释放能量，这个过程就叫发射光。从上述荧光机理可知。荧光的产生是分子结构内量子态的变化引起的，不同的分子结构产生不同的荧光波长。虽然到目前为止，癌组织及其周边环境尚未搞清楚，但只要外界有足够能量的激发光去激发癌组织与正常组织，它俩各自吸收对应自己能够吸收的光量子，由于光量子不同，所释放的能量也不同，因而据此就能鉴别正常组织与癌组织。这种用光活检诊断癌前病变的诊断方法如图 3 所示有二种，一种为光谱法，另一种为图像法。二种诊断方法均能鉴别被测粘膜是正常粘膜、良性病变或是癌变粘膜。参见图 4，图 4 为光谱法中固有荧光光谱诊断报告图。

LIF 鉴别诊断“真性”不典型增生的方法：

LIF 技术对检测粘膜上皮不典型增生具有独特优势，其检测灵敏度、特异性检测平均高于常规检测方法 3—5 倍。上皮不典型增生是病理学的概念。根据异常增生程度，可分为轻、中及重三度，这种增生是连续性发展过程。难以严格划分。这类增生不仅是组织形态学上变化，而且在生物学方面（如细胞癌基因）也表现与癌细胞有共有的变化。

病理学对不典型增生轻、中、重的划分是严格的，并示意不典型增生与癌细胞，从组织形态学、分子生物学都具有相似性。但从临床医学长期跟踪统计结果

显示轻度不典型增生很少直接转为癌，而中、重度不典型增生的癌变临床经常发现。这就给 LIF 技术提出了区分轻、中、重度不典型增生的划分界线。这是临床医学迫切需要解决的问题。经本发明者实践及研究，列出表一和表二，分别表示用光谱法和图像法鉴别的轻、中、重度不典型增生的方法。

5

表一 光谱法鉴别轻、中、重度不典型增生的方法

类 型	470nm	680nm	400nm
正常组织	100%	无	无
良性组织	>70%	无	无
重度不典型增生	<50%	有	有
中度不典型增生	<50%	有	无
中度不典型增生	<50%	无	有
轻度不典型增生	<50%	无	无

表二 图像法鉴别轻、中、重度不典型增生的方法

类 型	被测组织荧光色泽
正常组织	呈兰白色
良性病变	呈桔黄色、桔红色
重度不典型增生	呈紫红色
中度不典型增生	呈暗紫色、暗红色
轻度不典型增生	呈暗色

10 上述诊断的核心即被测粘膜组织的荧光光谱是否显示出 680nm 或 400nm 的峰值，若出现上述二峰值即变为癌或中、重度不典型增生。反之，虽然 470nm 呈显<50%，但并未出现 680nm 或 400nm 二峰值，则定为轻度不典型增生。

根据上述原理，本发明制作了内窥镜诊断癌前病变的装置。

本发明的实施例结构参见图 5，本发明包括光源，光路系统，内窥镜及电路

15 系统。

所述的光源有两个：

一个是激发光 1，激发光 1 是波长 330nm—420nm 的激光，可以选用氮分子激光器或 YAG 三倍频激光器或半导体激光器或汞灯等激发光，在此用波长为 337nm 的氮分子激光器，另一个是冷光源 10，在此，冷光源 10 用卤素灯。

所述的光路系统包括：

- 5 第一路是冷光源 10 通过一束光纤束 5 进入一个内窥镜导光束 21 的端口，内窥镜 21 的端口对准但不直接接触被测活体组织 22，冷光源 10 照射到被测活体组织 22，被测活体组织 22 反射的被测白光图像信号经过与内窥镜 21 的端口紧密相连的弱光 CCD 接收，弱光 CCD 的信号通过信号线连接到接口电路 8；第二路是激发光 1 产生的近紫光通过一个聚焦镜 2 后注入一束光纤束 3 进入内窥镜 21 导光束
- 10 的端口，内窥镜 21 的端口对准但不直接接触被测活体组织 22，激发光照射到被测活体组织 22，被测活体组织 22 反射的被测固有荧光图像信号经与内窥镜 21 的端口紧密相连的弱光 CCD 接收，弱光 CCD 的信号线通过信号线连接到接口电路 8；第三路是上述激发光通过一束光纤束 3 进入内窥镜 21 导光束后，对准并直接照射在被测活体组织 22 上，被测活体组织 22 反射的被测弱荧光信号进入一束从内窥镜
- 15 21 的钳孔内出去的弱荧光光纤束 4 传出，激发光光纤束 3 和冷光源光纤束 5 为同一股光纤束采用低损耗多股石英光导纤维组成。

所述的电路系统包括：

- 一个与内窥镜 21 的端口紧密相接的（接近被测活体组织 22 处）弱光 CCD6，弱光 CCD6 摄到的被测白光图像信号及被测固有荧光图像信号通过一个信号连接线
- 20 9 连接到接口电路 8 后送到计算机 15 及一个图像处理器 14 进行处理，处理后的信号送到一个图像显示器 17，显示出被测白光图像或被测固有荧光图像，同时，图像处理器 14 的信号通过压缩器 23 压缩后存盘 19 或到打印机 20 打印，用图像找到癌前病变的部位及癌前病变的分级；从弱荧光光纤束 4 传出的被测弱荧光信号通过弱光快速光谱分析组件 OMA 系统 7，能检测被测组织所反射的 $<0.1\text{LUX}$
- 25 荧光信号，通过 OMA 系统处理再经过一个并行接口 13 后送到计算机 15 处理后经压缩器 18 压缩后进入光谱显示器 16，显示固有荧光光谱曲线，同时在存盘 19 中存储或在打印机 20 上打印出固有荧光光谱曲线，用光谱找到癌前病变的部位及癌前病变的分级，以能多渠道的并迅速地查找到癌前病变的部位又能及时查准癌前病变的分级；激发光 1 及冷光源 10 的电源开关与一个连接脚踏开关 12
- 30 的光切换机 11 相连，此外，脚踏开关 12 还与并行接口 13 及计算机 15 相连。

本诊断仪使用的方法是将内窥镜 21 的端口对准但不直接接触被测者的活体组织 22, 然后用脚踏开关 12 控制光切换机 11 使冷光源 10 工作, 用脚踏开关 12 使计算机 15 工作, 冷光源 10 通过内窥镜光纤束 5 进入内窥镜 21 的端口并照射到被测活体组织 22, 反射的被测白光图像信号经过与内窥镜 21 紧密相连的弱光 CCD6 接收, 弱光 CCD 摄下该信号后通过一个信号连接线 9 连接到接口电路 8 送到计算机 15 和图像处理器 14 处理, 在图像显示器 17 上显示出被测白光图像, 同时可以存盘或打印。此时, 内窥镜 21 的端口仍然对准但不直接接触被测者的活体组织 22, 用脚踏开关 12 控制光切换机 11 使冷光源 10 与激发光 1 交替工作或单独工作, 同时用脚踏开关 12 使计算机 15 和并行接口 13 工作, 激发光 1 通过一个聚焦镜 2 后注入到一束光纤束 3, 经内窥镜 21 端口后照射到被测活体组织 22, 反射的被测固有荧光图像信号经过与内窥镜 21 的端口紧密相连的弱光 CCD6 接收, 弱光 CCD6 摄下的信号通过信号线 9 连接到接口电路 8 送到计算机 15、图像处理器 14 处理, 然后在图像显示器 17 上单独显示出被测固有荧光图像或单独显示出被测白光图像或同时显示被测白光图像和被测固有荧光图像, 从被测白光图像与被测固有荧光图像的比較中, 用肉眼直接观测到被测固有荧光图像中有色泽有异的怀疑区域后, 用激发光 1 通过聚焦镜 2 后注入到内窥镜 21 端口后, 分别对准并直接照射在被测正常组织及怀疑区域的组织上, 正常组织及怀疑区域组织反射的被测弱荧光信号分别通过内窥镜 21 的钳孔内出去的弱荧光光纤束 4 传出并进入一个弱光快速光谱分析组件 OMA 系统 7, 弱光快速光谱分析组件 OMA 系统 7 分别检测被测者自身的正常组织及怀疑区域组织的固有荧光光谱信号, 然后通过并行接口 13 及经计算机 15 处理, 在光谱显示器 16 上显示, 光谱显示器 16 上可以单独显示被测正常组织固有荧光光谱曲线或被测怀疑区域组织固有荧光光谱曲线, 也可以同时显示被测正常组织固有荧光光谱曲线和被测怀疑区域组织固有荧光光谱曲线以及这二者的比率曲线, 记录的光谱曲线图 (比率强度 E 与波长 nm 的图) 参见图 6—图 9。所述的并行接口 13 送到计算机 15 处理后的被测活体组织的光谱信号通过一压缩器 18 后也可以到存盘和打印机。

诊断时是以判别固有荧光光谱曲线中在三个波段 (近 400nm、近 470nm、近 680nm) 的波峰情况而定, 图中, 峰高的曲线为正常曲线, 峰低的曲线为异常曲线, 如果被测组织在 460—480nm 有波峰, 按该波峰值的大小能鉴别被测组织是否正常, 假设被测者的正常部位检测的波峰值为 100%, 如果在怀疑区域检测的波峰

值小于正常波峰值的 50%为异常。下面，将利用本发明的装置的光谱法对上述癌变前（5—6 年）的轻、中、重度不典型增生（分别称 1 级异常、2 级异常、3 级异常）鉴别情况列表如下：

5 表三 本发明装置的光谱法对癌变前 1 级异常、2 级异常、3 级异常鉴别情况表

类型	460—480nm	390—420nm	670—690nm	病变趋势	图示
1 级异常	<50%	有峰	有峰	不容易癌变	图 6
2 级异常	<50%	有峰	无峰（平）	有可能癌变	图 7
2 级异常	<50%	无峰（平）	有峰	有可能癌变	图 8
3 级异常	<50%	有峰	有峰	容易癌变	图 9

在固有荧光图像上发现的怀疑区域是癌前病变。

通过上述多渠道的诊断提高了对癌前病变的查全率和查准率，可以使患者根据实际病情，尽早采取相应的治疗措施，以大大降低癌变的几率。

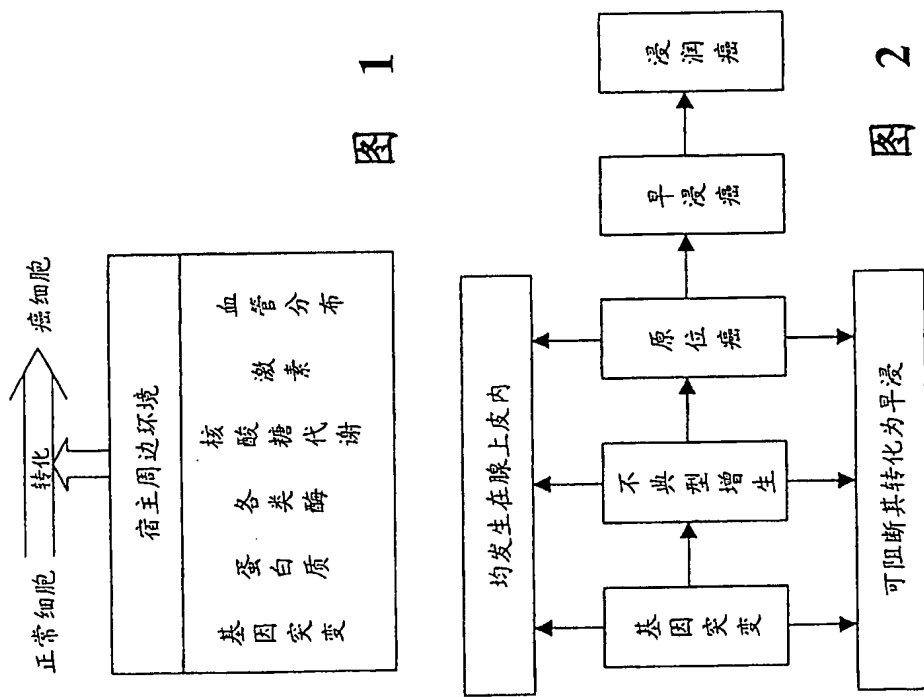
10 本技术领域中的普通技术人员应当认识到，以上的实施例仅是用来说明本发明，而并非用作为对本发明的限定，只要在本发明的实质精神范围内，对以上所述实施例的变化、变型都将落在本发明权利要求书的范围内。

15

20

25

说明书附图



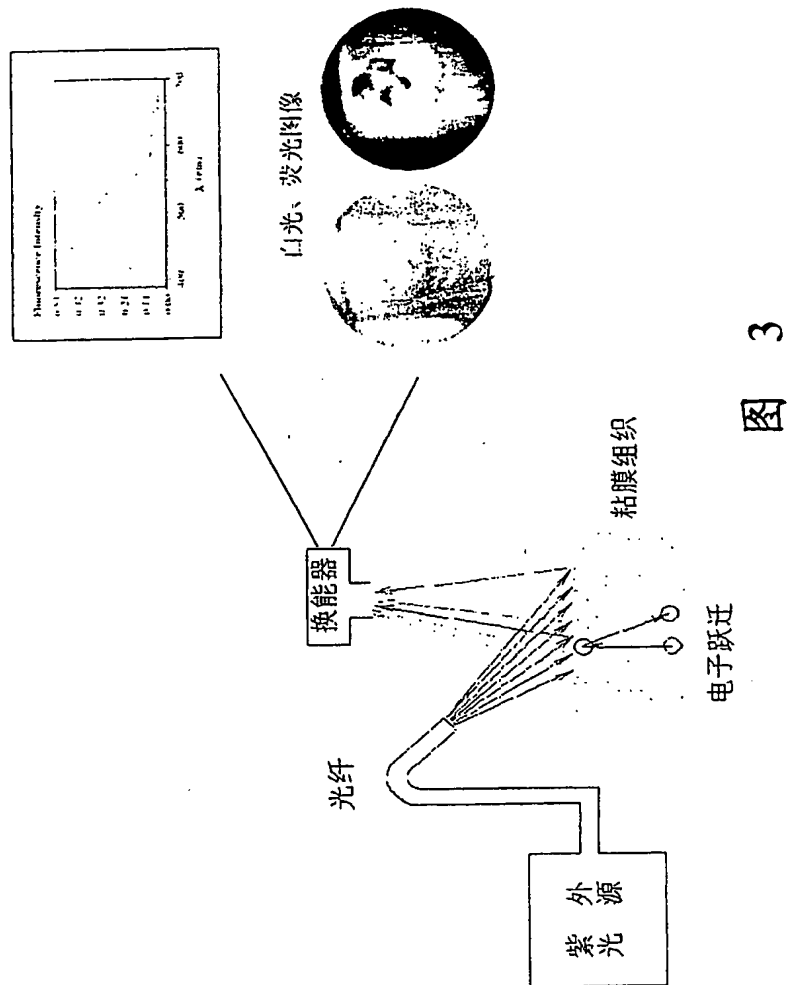


图 3

图有荧光光谱诊断报告

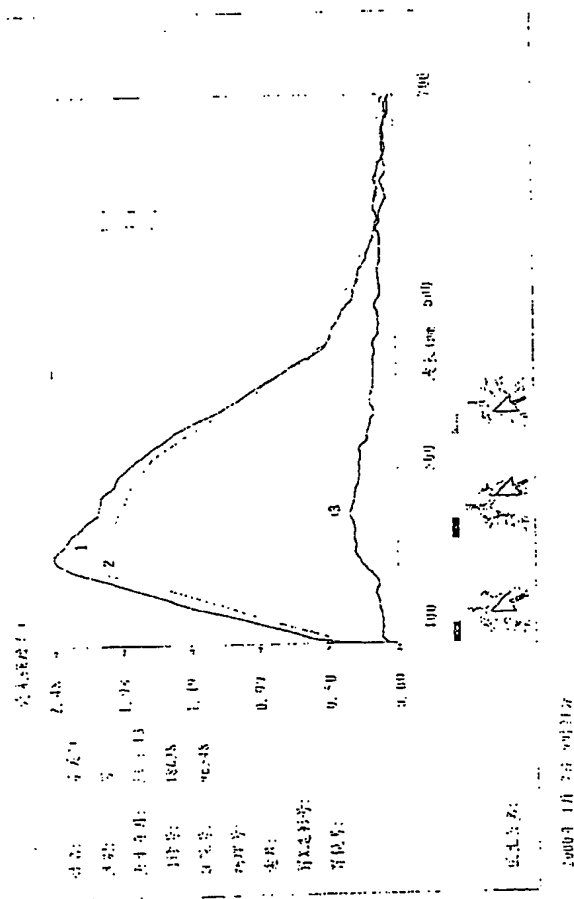


图 4

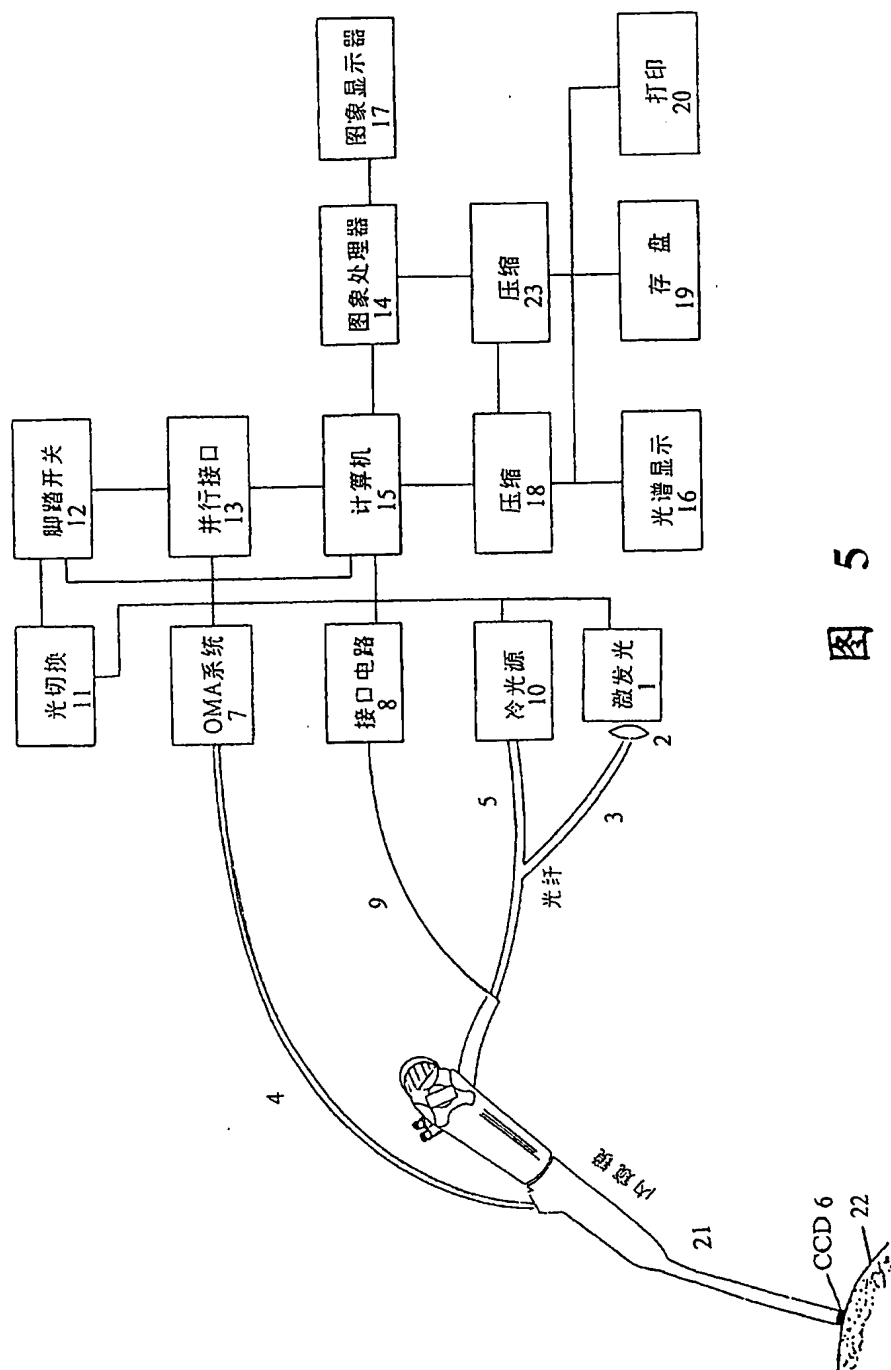


图 5

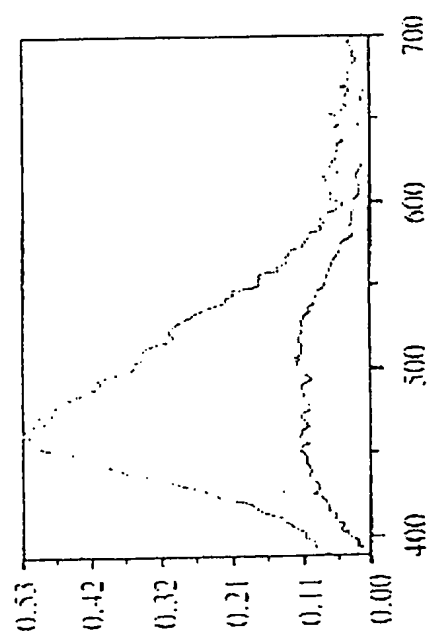


图 6 λ (nm)

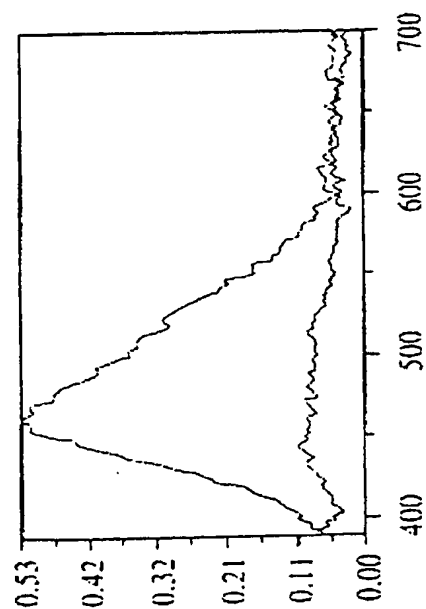


图 7 λ (nm)

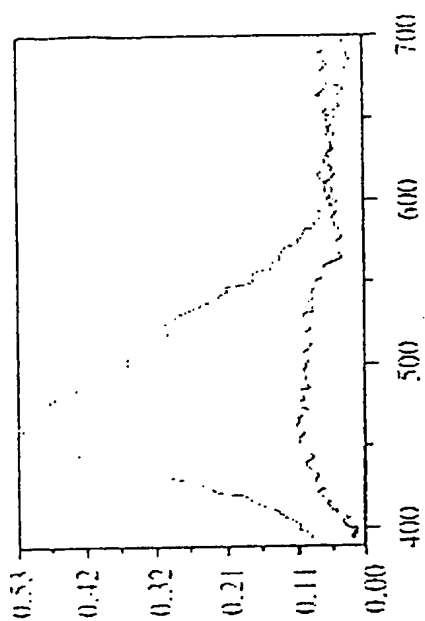


图 8 λ (nm)

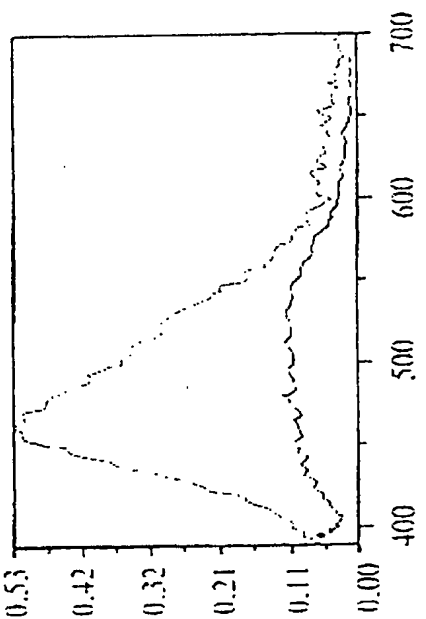


图 9 λ (nm)